ITEM 96 : MYASTHENIE

Myasthénie (*myasthenia gravis*) = maladie auto-immune : blocage post-synaptique des récepteurs de la plaque motrice par des **Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine** (ou d'autres types d'Ac)
- Atteint surtout les adultes entre 10-60 ans : plus fréquent chez la femme (3/2) entre 20 et 30 ans et chez l'homme > 60 ans
- Rôle important du thymus : les récepteurs de l'ACh des cellules myoïdes du thymus entraînent la stimulation d'Ac

Diagnostic	SF			- **Fluctuation dans le temps du déficit moteur** (fatigabilité ou phénomène myasthénique) : apparaît ou ↗ à l'effort (peut se manifester dans les muscles directement mis en action ou à distance d'eux), ↗ en fin de journée, ↘ au repos - **Combinaison fréquente et évocatrice de signes** : ophtalmoplégie (ptosis et diplopie), faiblesse musculaire des membres, troubles de la déglutition. ➞ La myasthénie atteint spécifiquement les **récepteurs nicotiniques** : aucune manifestation végétative
		Muscles oculaires et palpébraux		- **Ptosis unilatéral** au début, qui peut se bilatéraliser mais reste habituellement asymétrique - Ptosis à bascule quasiment pathognomonique - **Diplopie**, le plus souvent intermittente ➞ Ptosis et diplopie augmentés par la fatigue, la lumière, la fixation d'un objet - Musculature pupillaire indemne ++
		Muscles d'innervation bulbaire		- **Trouble de la phonation** : extinction progressive de la voix (nasonnée puis inintelligible) - **Trouble de la mastication** : apparaissant au cours des repas, jusqu'à la mâchoire tombante - **Troubles de la déglutition** : fausses routes (reflux par le nez dans l'atteinte du voile du palais) - **Parésie faciale** (faciès atone) souvent associé
		Autres muscles		- Membres : atteinte des **muscles proximaux** prédominante, surtout de la ceinture scapulaire - Muscles axiaux : **extenseurs du tronc** (**camptocormie**), **muscles abdominaux** - **Muscles respiratoires** : toux inefficace, dyspnée, risque de **décompensation ventilatoire** rapide - **Fatigabilité des muscles cervicaux** : chute de la tête en avant, douleurs cervicales
	SC			- **Tests de répétition des mouvements** (révélation du phénomène myasthénique) : abduction répétée du bras, accroupissement, occlusion des paupières, fixation latérale prolongée du regard… - Fatigabilité anormale des membres lors des épreuves de Barré (< 2 min 30) et (< 1 min 15) **- Test au glaçon** (en cas de ptosis) : l'application d'un glaçon pendant quelques minutes fait disparaître le ptosis ➞ L'examen peut être normal si les symptômes sont intermittents et s'il est réalisé en période inter-critique
	Evolution			= **Chronique** et **imprévisible**: succession irrégulière de poussées et de rémissions - Risque vital par **crise myasthénique** se manifestant par des troubles de la déglutition et respiratoires avec dyspnée et encombrement➞ **si sévère : réa** - **Possible aggravation lors des 3ers mois de la grossesse et durant le post partum**
	PC	**Auto-Ac**	**Ac anti-RAC**	= **Anti-récepteur de l'acétylcholine :** présent chez **80%** des patients avec myasthénie généralisée et **50%** avec myasthénie oculaire - Sans corrélation avec la gravité - Dans les thymomes malins le taux est très élevé
			Ac anti-MuSK	= Protéine tyrosine kinase du récepteur : 10% des myasthénies généralisées
			Ac anti-LRP4 et Ac anti-RAC à faible affinité	5 à 10% des formes généralisées et oculaires, non mis en évidence par les techniques classiques
		ENMG		**- Décrément à basse fréquence (3Hz)** = ↘ de l'amplitude du potentiel évoqué musculaire **≥ 10%** lors des stimulations répétées du nerf pour des fréquences de stimulation à 3 Hz et à la 4e stimulation ➞ Sensibilité max = **75%**, plus élevée si recherché dans le territoire cliniquement atteint sur fibre unique qui permet de mettre en évidence un allongement du « jitter »
		Test thérapeutique		= **Administration d'édrophonium IV** (Enlon®, sur ATU) ou de **néostigmine** IM (Prostigmine®) + **Atropine 0,5mg** pour éviter un syndrome vagotonique ou une crise cholinergique - Régression ou disparition des signes neurologiques franche et rapide (en **< 30 minutes** pour la néostigmine ou **< 5 minutes** pour l'édrophonium) ➞ A pratiquer seulement en hospitalisation (risque de crise cholinergique)
		Imagerie		- **Le scanner ou l'IRM thoracique** explore la loge thymique à la recherche d'une hyperplasie ou d'un thymome (bénin ou malin)

Diagnostic	Pathologie associée	Thymique	- **Hyperplasie thymique** (**65%** des cas**)** = prolifération de follicules germinatifs à centre clair ± augmentation de taille - **Thymome** (**15%** des cas) = **bénin** ou **malin**: surtout chez l'adulte > 40 ans, à opérer ++
		Auto-immune	- **Affection thyroïdienne** (maladie de Hashimoto, de Basedow) : 10% des cas - Autres (5%) : **polyarthrite rhumatoïde, Biermer, lupus érythémateux disséminé**…
Formes cliniques	**Forme oculaire pure**		= 15 à 20% des cas : atteinte limitée aux muscles oculomoteurs pendant toute l'évolution - Evolution possible vers une forme généralisée : généralement **< 2 ans** après le début des signes
	Forme avec anti-MuSK		- **Atteinte bulbaire** plus fréquente, avec **atrophie musculaire** (notamment de la langue) - **Crises myasthéniques** fréquentes et graves - Non associée aux pathologies thymiques
	Myasthénie néonatale		= Transitoire, chez 20% des enfants de mère myasthénique, précocement (3jours max après accouchement) - Symptômes précoces (24 premières heures), durant **2 à 3 semaines** : **hypotonie, trouble de la succion, de la déglutition** et **de la respiration** - Evolution toujours favorable après prise en charge avec régression complète dans les 3ers mois de vie
TTT	TTT symptomatique	**Anti-cholines-térasique**	= **Pyridostigmine** (Mestinon®) ou **ambenonium** (Mytelase®) - Augmentation progressive de la posologie jusqu'à dose optimale, adaptée au patient, à son activité physique et aux signes de surdosage - **Durée d'action brève** (4-5h) : prises répétées dans la journée (3 à 20 cp/j) ➙ Efficacité moindre (voire intolérance) dans les formes à Ac anti-MuSK - Effets indésirables en rapport avec les effets muscariniques : diarrhées, douleurs abdo, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, fasciculations, crampes.
		Crise cholinergique	= En cas de surdosage : - Effet muscarinique : **hypersécrétion bronchique, intestinale, salivaire et sudorale**, **myosis**, **diarrhée** - Effets nicotiniques : **fasciculations**, **crampes** - Risque de **majoration du déficit moteur** et de **détresse respiratoire**
	TTT de fond	Immuno-suppresseur	- **Corticothérapie** : Prednisone 1mg/kg/jour (0,5 si forme oculaire rebelle) pendant 4 à 6s, réduites après stabilisation, en cas de forme mal équilibrée par les anticholinestérasiques et non améliorée par la thymectomie, introduction à l'hôpital à dose lentement progressive . - Azathioprine : 100-150mg par jour, effet retardé après 6s-3m, le+ souvent en asso avec les CTC, effets secondaires (leucopénie et hépatite) nécessitent une surv bio étroite : dosage de l'act TPMT (déficit augmente la toxicité hémato) - Mycophénolate mofétil = alternative à l'azathioprine MAIS CI si grossesse++ - Autres: rituximab, ciclosporine, tacrolimus, eculizumab
		Thymec-tomie	- Indiquée en cas de thymome ou chez le sujet jeune < 40 ans avec hyperplasie thymique ➙ Non indiquée en cas de forme à Ac anti-MuSK - A distance d'une poussée, en milieu spécialisé, avec traitement péri-opératoire optimal - Amélioration inconstante et retardée de la symptomatologie **> 6 mois**
	TTT de crise		**- Immunoglobulines polyvalentes IV** ou **échanges plasmatiques (**2 à 3 séances sur 7 à 10 j**)** ➙ **Bolus de corticoïdes** contre-indiqué : bloque la jonction neuromusculaire à haute dose
	Contre-indications		= Contre-indication de tous médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire ➙ **Carte de myasthénie** avec liste des médicaments contre-indiqués
		Relative	- Atracurium (curarisant) **- Phénothiazine** - **Carbamazépine** - **Benzodiazépine** - **Neuroleptique** - **Lithium**
		Absolue	- **Curare** (sauf curare non dépolarisant d'action rapide sous monitorage : **atracurium**) **- β-bloquant** (toute forme, même locale) - Antibiotique : **aminoside, cycline injectable**, **macrolide**, **fluoroquinolone**, **colimycine** - Antiépileptique : **phénytoïne, diphényl-hydantoïne, triméthadione** - **Dantrolène** **- D-pénicillamine** - **Quinine**, **quinidine**, **chloroquine** - Antiarythmique : **procaïnamide**
	Grossesse		= Possible sous **anticholinestérasique**, poussées en post-partum dans **30%** des cas

	Crise myasthénique	= **Troubles respiratoires** avec **dyspnée** et **encombrement** ➙ risque vital - Transfert en réanimation dès les 1ers signes d'alarme : fausses routes répétées, toux inefficace, encombrement bronchique, accès dyspnéique, CV < **60%** - **Intubation** (critères identiques à la PRNA), et **aspiration des sécrétions** - Mise en place d'une **SNG** - TTT symptomatique : **prostigmine IV** ou **IM** (± renouvelée) + **atropine IM** - TTT étiologique : **échange plasmatique, immunoglobuline polyvalente IV** ➙ **Interruption du traitement anticholinestérasique pendant 72h si doute** entre une **crise cholinergique** (amélioration) et une **crise myasthénique** (aucune amélioration)

SYNDROME DE LAMBERT-EATON

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton = maladie auto-immune : **bloc pré-synaptique** par **auto-Ac anti-canaux calciques voltage-dépendant** à l'origine d'une insuffisance de libération de l'ACh
- Surtout chez le sujet masculin > 40 ans

Cause			- **Syndrome paranéoplasique** dans 70% des cas : - **Cancer bronchique à petites cellules** dans 50% des cas - Autre : **cancer rénal, cancer vésical**… - **Associé à une maladie auto-immune** dans 15% des cas : **maladie de Biermer, Gougerot-Sjögren**…. - **Isolé** dans 15% des cas
Diagnostic	C		- **Déficit moteur des membres inférieurs** avec **fatigabilité excessive**, sans amyotrophie - **Réflexes faibles** ou **absents** (surtout aux MI), facilités par la recherche après un effort musculaire - Signes d'atteinte céphalique moins fréquents ➙ plutôt évocateur d'une myasthénie - **Dysautonomie cholinergique** possible : **mydriase, dysautonomie, sécheresse buccale, impuissance**…
	PC	**ENMG**	- Effondrement des réponses motrices au repos : amplitude très diminuée - **Potentialisation post-effort** : augmentation > **100%** immédiatement après tétanisation - **Incrément** > 100% **à la stimulation nerveuse répétitive à haute fréquence** (10-50 Hz)
		Bio	- **Ac anti-canaux calcium pré-synaptiques voltage-dépendant** (50% des cas)
TTT			- TTT symptomatique : **amifampridine** = **3-4 diamino-pyridine** (↗ le nombre de quanta d'ACh libérés) - TTT de fond : - Forme paranéoplasique : **traitement du cancer** - Autres formes : **traitement immunosuppresseur** ou **immunomodulateur**